



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina - 6ºano Profissionalizante
2011/2012

Dissertação com vista à atribuição do grau de Mestrado

CILIOPATIAS E DOENÇA RENAL

Artigo de Revisão e apresentação de um caso clínico
Área Científica de Nefrologia

Aluno: Francisco Fabião Fernandes Correia Gouveia

Trabalho realizado sob a orientação de:
Prof. Doutora Luísa Lobato

Junho de 2012

ÍNDICE

ESCOLHA DO TEMA	3
INSTITUIÇÕES	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
FISIOLOGIA DO CÍLIO PRIMÁRIO	6
ESTRUTURA E FUNÇÕES DOS CÍLIOS.....	6
SINAIS DE TRANSDUÇÃO	10
CILIOPATIAS HUMANAS.....	12
DOENÇA RENAL POLIQUÍSTICA E A SUA RELAÇÃO COM O CÍLIO PRIMÁRIO	12
NEFRONOPTISE	13
Patogenia	13
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	15
Tratamento da doença renal.....	15
SÍNDROME DE JOUBERT	16
Patogenia	16
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	16
Tratamento da doença renal.....	17
SÍNDROME DE BARDET-BIEDL.....	17
Patogenia	17
Manifestações clínicas	18
Tratamento da doença renal.....	19
CASO CLÍNICO	20
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
LISTA DE ABREVIATURAS	26

ESCOLHA DO TEMA

As ciliopatias são um grupo relativamente recente de patologias com atingimento multissistémico que têm sido alvo de intensa investigação. Com o intuito de compreender melhor e de relacionar as manifestações clínicas de algumas das ciliopatias renais com a fisiologia do cílio primário, decidi aprofundar o conhecimento nesta área.

INSTITUIÇÕES

O Serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, prestou apoio na execução desta tese, orientada pela Prof. Doutora Luísa Lobato, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia e responsável pela Unidade de Investigação “Nefrologia, Diálise e Transplantação” da UMIB/UP.

RESUMO

As ciliopatias são um grupo de doenças associadas a mutações genéticas que conduzem a alterações da formação ou função de estruturas compostas por microtúbulos, os cílios primários. Por serem ubiquitários, a sua disfunção pode manifestar-se através de uma grande variedade de patologias, incluindo a doença cística autossómica dominante clássica e as síndromes raras associadas a pequenos cistos. As manifestações extrarrenais incluem a degeneração da retina, alterações cardíacas, anomalias do esqueleto e alterações do sistema nervoso central e periférico.

O objetivo desta revisão é focar a patogénese, a heterogeneidade clínica e o tratamento do envolvimento renal nas ciliopatias de pequenos cistos. Serão detalhadas a nefronoftise e as síndromes de Joubert e de Bardet-Biedl.

A nefronoftise é uma doença renal cística autossómica recessiva, constituindo a principal causa genética de insuficiência renal terminal nas primeiras três décadas de vida. São sintomas frequentes a poliúria e a polidipsia, mas o envolvimento extrarrenal também pode ocorrer. O tratamento é sintomático; o transplante renal é indicado quando a insuficiência renal terminal está estabelecida.

A síndrome de Joubert associa-se a atraso de desenvolvimento e a várias síndromes congénitas, caracterizadas por uma malformação do sistema nervoso central. O envolvimento multiorgânico é frequente, destacando-se a distrofia da retina, nefronoftise e fibrose hepática. O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar, focando os problemas respiratórios e de nutrição.

A síndrome de Bardet-Biedl é uma doença autossómica recessiva caracterizada por obesidade central, atraso mental, distrofia da retina, hipogonadismo masculino e anomalias renais. Não há tratamento definitivo. O diagnóstico precoce e o tratamento sintomático, de suporte e de reabilitação podem reduzir os défices.

As ciliopatias representam, então, um conceito de uma teoria unificadora para a doença renal cística.

Para ilustrar esta revisão será apresentado um caso de síndrome de Bardet-Biedl seguido no serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Palavras-chave: Ciliopatias; nefronoftise; síndrome de Joubert; síndrome de Bardet-Biedl; rim.

ABSTRACT

The ciliopathies are a group of diseases associated with abnormalities in formation or function of microtubule-based structures denominated primary cilia. As primary cilia are ubiquitous, being present in almost all vertebrate cells, their dysfunction can manifest as a great variety of features, including the classical autosomal dominant cystic disease and rare syndromes associated with small cysts. Extra renal features comprise retinal degeneration, cardiac defects, skeletal abnormalities, and disturbances of the central and peripheral nervous system.

The aim of this review is to focus the pathogenesis, clinical heterogeneity and treatment of renal involvement in ciliopathies with small cysts. It will be detailed nephronophthisis, Joubert syndrome and Bardet-Biedl syndrome.

Nephronophthisis is an autosomal recessive cystic kidney disease and the leading genetic cause of end-stage renal disease in the first three decades of life. Patients usually present with symptoms of polyuria and polydipsia but extra renal involvement can also be present. Treatment is symptomatic; kidney transplantation is indicated when end-stage renal disease is established.

Joubert syndrome is associated with developmental delay and multiple congenital anomalies syndromes, characterized by a malformation of the central nervous system. It is frequently associated with multiorgan involvement, mainly retinal dystrophy, nephronophthisis and hepatic fibrosis. Optimal management requires a multidisciplinary approach, focusing respiratory and feeding problems.

Bardet-Biedl syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by central obesity, mental impairment, rod-cone dystrophy, hypogonadism in males and renal abnormalities. There is no definite treatment. Early diagnosis and symptomatic, supportive and rehabilitative measures can reduce the disability.

Ciliopathies represent then a concept of a unifying theory for cystic kidney disease.

To illustrate this review it will be presented a case

of Bardet-Biedl syndrome followed in the department of Nephrology of Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Key-words: Ciliopathies; nephronophthisis; Joubert syndrome; Bardet-Biedl syndrome; kidney

INTRODUÇÃO

Os cílios primários, também conhecidos por cílios imóveis ou cílios sensitivos, são organelos celulares com uma estrutura evolucionariamente conservada, associados a uma grande variedade de síndromes. Foram primeiramente observados por *Zimmermann*, em 1898, no epitélio renal e na glândula tireóide, mas atualmente reconhece-se a sua presença na maioria das células dos vertebrados¹.

As ciliopatias constituem um grupo de doenças associadas a mutações genéticas que geram proteínas alteradas e, consequentemente, condicionam modificações na estrutura e função dos cílios². Por serem ubiquitários, a sua disfunção manifesta-se por uma constelação de sinais e sintomas, sendo os mais comuns a doença renal, degeneração retiniana e anomalias cerebrais. Outras manifestações incluem doença fibrocística congénita do fígado, diabetes, obesidade e displasia óssea^{1,3}.

A primeira correlação entre os cílios e a doença renal foi feita em 2000 por *Pazour* e colaboradores, quando estes observaram cílios encurtados no rim de ratos *orpk*, contendo mutações no gene que codifica para a proteína do transporte intraflagelar *Tg737/IFT88*^{1,4}.

As doenças quísticas renais são uma causa significativa de malformações renais e de doença renal em estágio terminal^{5, 6}. Estas patologias constituem um grupo com uma grande variabilidade de apresentação; o quisto renal pode ser a única manifestação clínica ou pode fazer parte de síndromes pleiotrópicas, nos quais a formação de quistos renais é uma das muitas manifestações. Estas patologias exibem uma penetrância variável e, por vezes, só são detetadas através da necrópsia^{6,7}.

A identificação de várias mutações⁸ e correlação com estudos feitos em animais sugeriram que, virtualmente, todos os genes associados a doenças renais quísticas conhecidas codificam proteínas necessárias para os vários aspetos da função ciliar. Partindo deste pressuposto, tem sido constatado que a maioria das patologias ciliares tem um componente renal quístico, o que

levou a considerar a cistogénese renal como uma característica principal das ciliopatias⁹.

Os principais exemplos de ciliopatias associadas a cistogénese renal⁵ estão resumidos na tabela 1.

FISIOLOGIA DO CÍLIO PRIMÁRIO

ESTRUTURA E FUNÇÕES DOS CÍLIOS

No ser humano existem quatro tipos de cílios (9+0 móvel e imóvel; 9+2 móvel e imóvel) que diferem na sua estrutura e função¹⁰.

O cílio primário é um organelo celular formado por microtúbulos com um diâmetro de 0,25 µm e comprimento aproximado 5-10 µm^{10, 11}. Projeta-se a partir da superfície da célula como uma estrutura única, imóvel, semelhante a uma antena^{10, 12, 13}. Este organelo é formado por três constituintes principais: o corpo basal, o axonema e a membrana ciliar¹ (figura 1).

O corpo ciliar, em conjunto com os elementos de ancoragem presentes no interior da célula, formam o compartimento subciliar^{10, 14}.

O corpo ciliar é uma estrutura constituída por tripletos de microtúbulos dispostos circunferencialmente, que permite a ancoragem do cílio ao corpo ciliar/basal. Para além disso, é o ponto de nucleação a partir do qual ocorre a ciliogénese e serve como mediador do transporte entre as membranas citoplasmática e ciliar. O corpo basal é fixado à membrana celular através de apêndices distais, denominados de folhetos alares. Estes folhetos são estruturas fibrosas triangulares que se formam a partir da parte distal de cada tripleto, separando a membrana celular da ciliar. Proximalmente aos folhetos alares existem estruturas cónicas conhecidas como pés basais. Estes projetam-se lateralmente, permitindo a fixação lateral dos microtúbulos. No cílio primário estão presentes numerosos pés basais (1 a 5) que garantem a estabilidade do citoesqueleto e a transferência de carga entre os microtúbulos. As radículas estriadas são um conjunto de estruturas filamentosas que se projetam desde a extremidade proximal do corpo estriado para o citoplasma.

CILIOPATIAS E DOENÇA RENAL

Artigo de revisão e apresentação de um caso clínico

Doença	Principais características	Genes envolvidos	Proteína correspondente	Localização da proteína	Funções postuladas
Doença Poliquística AR	Cistos renais; rins aumentados; fibrose hepática	<i>PKHD1</i>	Fibrocistina/polioductina	Cílios; forma secretada	Resposta ao cálcio; proliferação/diferenciação
Doença Poliquística AD	Cistos renais, hepáticos, pancreáticos e cerebrais	<i>PKD1</i> e <i>PKD2</i>	Policistina 1 (PC1); Policistina 2 (PC2)	Cílios; aparelho de Golgi; adesões focais	Resposta ao cálcio; proliferação/diferenciação
Nefronoftise e Síndrome de Senior Loken (SSL)	Fibrose renal; cistos renais; atrofia tubular e distrofia retiniana (na SSL)	NPHP1-NPHP11	Nefrocistina-1, 2/inversina, 3, 4, 5, 6/CEP290, 7/GLIS2, 8/RPGRIP1L, 9/NEK8, 11/Meckelina	Corpo basal, centrossoma; adesões focais	Adesão célula-célula e célula matriz; citoesqueleto de actina; divisão celular; via de sinalização <i>Wnt</i>
Síndrome de Joubert	Nefronoftise e ataxia cerebelar	AH11, NPHP1, CEP290, JBTS6/TMEM67, RPGRIP1L, ARL13B, CC2D2A, INPP5E, JBTS2/TMEM216	Joubertina, Nefrocistina, CEP290, Meckelina, RPGRIP1L, ARL13B, CC2D2A, INPP5E, TMEM216	Corpo basal; centrossoma; junções celulares	Ciliogénese; via de sinalização <i>Hedgehog</i>
Síndrome de Bardet-Biedl	Cistos renais; obesidade; polidactilia; distrofia retiniana; atraso mental	BBS1-12; MKS1; CEP290; FRITZZ; SDCCAG8	BBS1-12; MKS1; CEP290; FRITZZ; SDCCAG8	Centrossoma; corpo basal	Organização pericentriolar; ciliogénese, via de sinalização <i>Wnt</i>
Síndrome de Meckel-Gruber	Meningoencefalocelo occipital; cistos renais; polidactilia; fibrose hepática	MKS1; MKS3/TMEM67; NPHP3; CEP290; RPGRIP1L, CC2D2A; MKS2/TMEM216	MKS1; Meckelina; Nefrocistina 3; CEP290; RPGRIP1L; CC2D2A; TMEM216	Centrossoma, cílios, membrana plasmática	Localização no corpo basal; ciliogénese; via de sinalização <i>Hedgehog</i>
Síndrome Oro-Facio-Digital	Malformações da face, da cavidade oral e digitais; cistos renais; polidactilia	OFD1	OFD1	Corpo basal; centrossoma; núcleo	Ciliogénese: assimetria direita-esquerda; regulação génica
Polidactilia-Costela curta (incluindo Distrofia Torácica de Jeune)	Cistos renais; encurtamento dos ossos; polidactilia; <i>situs inversus</i>	DYN2CH1; IFT80	Cadeia pesada de dineína 2 citoplasmática; IFT80	Cílios dos condrócitos; corpo basal	Transporte intraflagelar; via de sinalização <i>Hedgehog</i>
Doenças Renais Associadas a Uromodulina (<i>DRCM2</i>; <i>NHJF</i>; <i>DRGC</i>)	Cistos renais; fibrose; hipertensão; hiperuricemia	UMOD; MCKD1; <i>DRCM2</i>	Uromodulina	Corpo basal; centrossomas	Papel ciliar desconhecido

Tabela 1 - Doenças renais císticas, os seus genes causais, proteínas codificadas e funções propostas

Legenda: *DRCM2* (doença renal cística medular tipo 2); *NHJF* (neuropatia hiperuricemia juvenil familiar); *DRGC* (doença renal glomerulocística)⁵.

Estão presentes em maior quantidade nos cílios imóveis e têm funções de ancoragem, contração e transporte de proteínas do Complexo de Golgi para a membrana plasmática.

Várias são as proteínas que se localizam no corpo ciliar e que são necessárias para a ciliogénese. Entre elas, destacam-se as proteínas do Síndrome de Bardet-Biedl que regulam o transporte para a membrana ciliar. A perda destas proteínas interfere com as membranas ciliar e citoplasmática, apesar de não impedir a ciliogénese. Outras proteínas do corpo basal que se podem associar a ciliopatias são a *RPGRIP1L*, *NPHP4* e *CEP290/NPHP6*, podendo a mutação desta última estar presente na Síndrome de Bardet-Biedl, Nefronoftise e Síndrome de Joubert¹.

O compartimento ciliar é formado pelo axonema e pelos elementos estruturais associados¹⁴. O axonema é constituído por nove duplas de anéis de microtúbulos (9+0) que se prolongam a partir do corpo basal, o qual é formado por tripletos de microtúbulos¹⁴. As duplas são constituídas por dois microtúbulos: um microtúbulo completo contendo treze protofilamentos (túbulo A) e um microtúbulo incompleto formado por dez protofilamentos (túbulo B). A alta rigidez garantida por esta dupla deve-se à distribuição dos microtúbulos na parede do cílio, segundo uma organização tubular oca. As proteínas são transportadas para o cílio ao longo do axonema, através de um sistema de transporte especializado conhecido por transporte intraflagelar. Os complexos constituídos por proteínas motoras, juntamente com as proteínas do transporte intraflagelar (TIF), medeiam o transporte desde o corpo basal até à extremidade do axonema (TIF anterógrado) ou no sentido contrário (TIF retrógrado). No TIF anterógrado participam a proteína motora quinesina-2 e o complexo B das proteínas do TIF. Por outro lado, no TIF retrógrado, participam a dineína e as do complexo A das proteínas do TIF. Este processo é crítico para a ciliogénese e para o transporte correto das proteínas para o cílio. Alterações nas proteínas do TIF produzem consequências severas como a perda completa dos cílios e, consequentemente, alterações fenotípicas^{14, 15}.

O cílio primário apresenta uma região que se prolonga desde a parte distal do corpo basal até à base do axonema, denominada zona de transição. Esta região apresenta proteínas

específicas, em forma de Y, que permitem a ligação dos microtúbulos do axonema à membrana ciliar. Apesar de serem muito comuns nos organismos menos evoluídos, nos mamíferos a observação destas proteínas é mais complicada, sendo descrita como colar ciliar¹⁶.

A membrana ciliar é uma extensão da membrana celular que envolve o axonema. Ela tem um papel crucial, particularmente na receção e transdução de sinais extracelulares. Existe uma grande diversidade de recetores que se ligam à membrana ciliar e que, através da interação com os respetivos ligantes, estimulam as moléculas efetoras subsequentes. Alguns exemplos destas moléculas incluem recetores de *SHh*, *Patched* (*Ptch1*) e *Smoothened* (*Smo*). Outros recetores transmembranares como o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas α (*PDGF* α) e recetores acoplados à proteína G foram observados no cílio, demonstrando a importância desta região na receção de estímulos extracelulares¹⁷.

No que diz respeito à ciliogénese, o cílio primário é formado a partir do corpo basal, o qual é derivado do “centríolo-mãe” que migra e se aloja na membrana plasmática apical da célula¹⁸. Durante a citocinese, cada célula recém-formada herda um centrossoma que se tornará o centro organizador dos microtúbulos. À medida que a célula entra no ciclo celular, o centrossoma é duplicado na transição das fases G1/S e separados em G2 para formarem os polos do mitótico. O cílio primário é uma estrutura pós-mitótica que está presente na fase G0/G1 e início da fase S e se desliga no final da fase S ou início da fase G2, quando os centríolos são necessários para formar o fuso mitótico. Apesar disto, a relação entre o ciclo celular e a ciliogénese não se baseia exclusivamente na disponibilidade de centríolos. De facto, existem proteínas envolvidas no ciclo celular que também participam na regulação da ciliogénese^{17, 18}. Por exemplo, as proteínas *CP110*, *Cep97* e *CEP290*. As duas primeiras têm um efeito inibitório sobre a ciliogénese e a sua ausência permite uma correta formação ciliar; *CP110* antagoniza o efeito ciliogénico de *CEP290*¹⁷.

O cílio primário demonstrou ter uma função mecanossensitiva em tecidos como o rim, fígado, osso e endotélio, nos quais a sua deflexão induz uma resposta celular¹.

CILIOPATIAS E DOENÇA RENAL

Artigo de revisão e apresentação de um caso clínico

No rim, o fluxo de urina leva à deflexão do cílio primário que, por sua vez, causa um aumento do cálcio intracelular. Esta resposta é mediada por um complexo mecanossensitivo existente na base do cílio, consistindo em duas proteínas que se ligam à membrana, a Policistina 1 e a Policistina 2. O influxo de cálcio induzido pela deflexão do cílio primário também ocorre no fígado, mas não no osso, em que a resposta consiste numa diminuição transitória de adenosina 3',5' - monofosfato cíclico (AMPc) dependente da adenililciclase 6¹⁴.

Para além do fluxo de fluido, outros estímulos como a pressão e a vibração podem ativar a

resposta celular^{10, 14, 19, 20}.

Outra característica do cílio primário é a capacidade de adaptar o seu comprimento consoante o ambiente extracelular. Com efeito, foi demonstrado que, após a estimulação ciliar por corrente de fluido (com consequente influxo de cálcio e diminuição do AMPc), o comprimento ciliar diminui em média 20-35%¹⁴.

A compreensão da estrutura e função do cílio primário é de grande importância, uma vez que a alteração da sua função está relacionada com inúmeras patologias^{10, 14}.

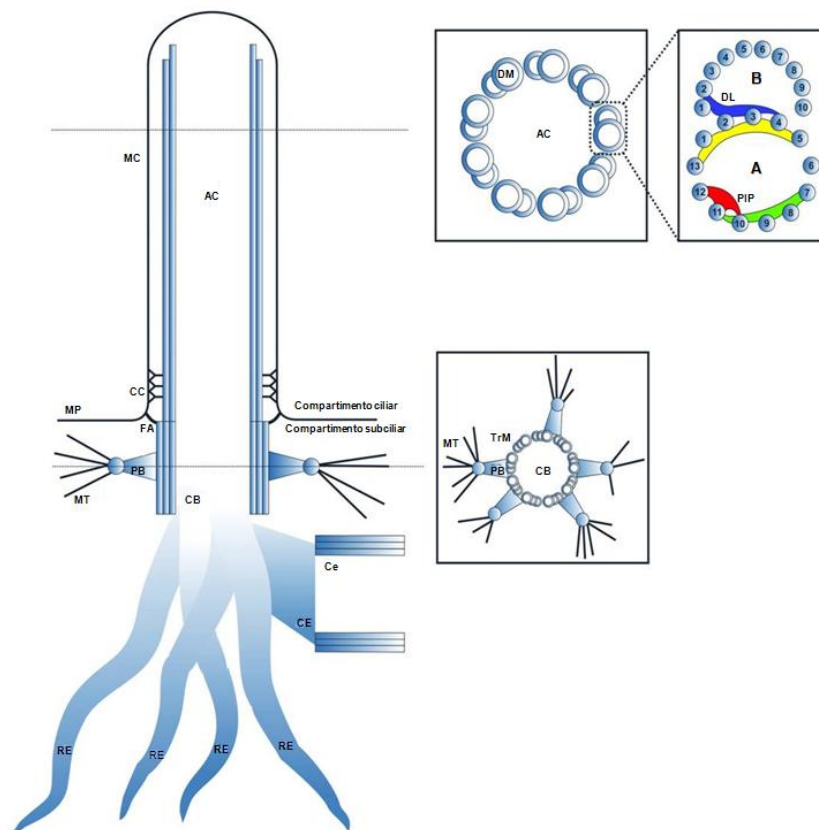


Figura 1- Esquema ilustrativo dos componentes ciliares e subcilíares do cílio primário.

Legenda: AC (axonema ciliar); MC (membrana ciliar); CC (colar ciliar); CB (Corpo Basal); MP (membrana plasmática); FA (folhetos alares); PB (pés basais); MT (microtúbulos); CE (conector estriado) RE (radícula estriada); Ce (centríolos); DM (dupla de microtúbulos); TrM (tripleto de microtúbulos); DL (densidade de ligação); PIP (proteína interprotofilamento)¹⁴,

SINAIS DE TRANSDUÇÃO

O cílio primário é um organelo celular especializado na transdução de sinais que, apesar de estar em continuidade com a membrana plasmática, apresenta uma composição específica^{15, 17, 21}. A presença de uma barreira de difusão na base do cílio, resultante da atividade da *Septina 2 (SEPT2)*, é indispensável para adquirir a quantidade de recetores, canais iónicos e proteínas adaptadoras que fazem parte dos meios de sinalização do cílio primário¹⁵. Este organelo tem um papel fundamental na coordenação de diversas vias de sinalização que controlam a sobrevivência, proliferação e diferenciação celulares. Algumas destas vias são descritas abaixo.

Via de sinalização Hedgehog

A Via *Hedgehog (Hh)* regula vários processos importantes como a morfogénese e crescimento de diversos tecidos e órgãos. Esta via depende de várias proteínas transmembranares, nomeadamente a *Patched-1 (Ptch)* e *Smoothened (Smo)*, importantes para a transmissão de sinal intracelular, e de fatores de transcrição solúveis (*Gli1*, 2 e 3) que regulam a transcrição dos genes alvo *Hh*^{12, 15}. O mecanismo através do qual estes componentes regulam a transcrição do gene alvo *Hh* não está completamente esclarecido^{12, 22, 23}.

Quando esta via está ativada (Figura 2B), as células expressam o recetor *Hh* e a *Ptch* na base do cílio ou no axonema. Uma vez ligada ao fator/ligante *Hh*, a *Ptch* é removida da membrana ciliar (por endocitose) e é aliviada a inibição da proteína *Smo*, permitindo a acumulação desta mesma proteína na membrana do cílio. A *Smo* localizada no cílio promove a acumulação dos fatores de transcrição efetores *Gli2* e *Gli3*, bem como do seu fator de ligação *Sufu* (*Supressor of Fused*), especialmente na extremidade do cílio^{12, 15}. A *Sufu* é uma proteína de ligação aos fatores de transcrição *Gli* que inibe a atividade destes fatores através do seu sequestro no citoplasma. As proteínas *Gli* existem nas formas ativada (*GliA*) e repressora processada (*GliR*), sendo o objetivo da via de sinalização *Hedgehog* alterar o balanço das formas repressoras (*GliR*) para as ativadas (*GliA*) de modo a promover a transcrição dos genes alvo *Hh*. A acumulação dos complexos *Sufu:Gli* na extremidade ciliar conduz à libertação e estabilização das formas ativadas de *Gli*, que saem do cílio em direção ao núcleo, ativando a

transcrição dos genes alvo *Hh*. Assim sendo, um dos papéis essenciais do cílio é regular a relação entre as proteínas *GliA* e *GliR* de forma a controlar a transcrição dos genes alvo *Hh*¹⁵.

Pelo contrário, na ausência do fator *Hh* (Figura 2A), a proteína *Ptch* atua como um transportador de efluxo na membrana ciliar, restringindo a quantidade de proteína *Smo* presente no cílio. A proteína cinase A impede o acesso dos complexos *Sufu:Gli* ao cílio. *Gli1* não é expresso, *Gli2* é degradado através do proteossoma e *Gli3* é processado na sua forma repressora (*Gli3R*) que vai inibir a transcrição dos genes alvo *Hh*^{15, 23}.

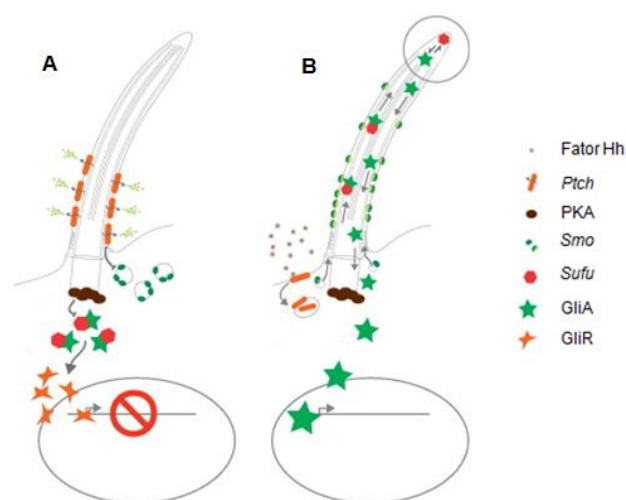


Figura 2 - Via de transdução Hedgehog do cílio primário.

(A) Célula em repouso; Via de Hedgehog inibida; (B) Ativação da via Hedgehog pela ligação do fator Hh.

Legenda: Hh (Hedgehog); *Ptch* (Proteína Patched); PKA (Proteína Cinase A); *Smo* (Proteína Smoothened); *Sufu* (*Supressor of Fused*); *GliA* (*Gli* ativada); *GliR* (*Gli* reprimida)¹⁵.

Via de sinalização do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas α (PDGFR α)

Esta via de sinalização controla a proliferação, sobrevivência e migração durante o desenvolvimento embrionário e tem um papel importante na quimiotaxia durante a cicatrização dos tecidos adultos^{17, 24, 25}.

A família dos fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) é composta por cinco homo e heterodímeros, sintetizados e secretados por vários tipos de células^{1, 24}. Todas as isoformas operam através de recetores tirosina-quinase, PDGFRα e PDGFRβ, que formam

dímeros, agrupando-se em três complexos de homo ou heterodímeros diferentes $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$ e $\beta\beta$. Estas três formas diméricas dos recetores de PDGF originam sinais celulares que são sobreponíveis, mas não iguais. Com efeito, os recetores $\alpha\alpha$ e $\beta\beta$ estão associados à transdução de sinais mitogénicos potentes.

Em vários estudos^{21, 24} o PDGFR α foi identificado nos cílios primários dos fibroblastos, ao contrário do PDGFR β que foi demonstrado na membrana plasmática de células em interfase e em células que não estão em multiplicação ativa. Estes mesmos estudos evidenciaram a resposta dos fibroblastos ao PDGF-AA, o ligante específico do PDGFR α , apenas quando as células não estão em fase de multiplicação, enquanto a ativação do PDGFR β ocorreu em células em fase latente ou proliferativa. Outros estudos que usaram ratos mutantes (*Ift88/Tg737^{orpK}*), os quais produzem cílios anormais, demonstraram que os níveis de PDGFR α não estavam aumentados em resposta à paragem da multiplicação celular e que o ligante PDGF-AA não permitia a entrada das células em fase de multiplicação ativa (ciclo celular). Em contraste, a ativação do PDGFR β mediada pelo seu ligante específico PDGF-BB não foi afetada e as células entraram em multiplicação ativa após estimulação com PDGF-BB²⁴. Dado que a transdução de sinal mediada por PDGFR α não está presente na ausência de cílios primários (mutantes *Ift88/Tg737^{orpK}*), depreende-se que os recetores PDGFR α estejam primordialmente localizados neste organelo celular e, portanto, que os mecanismos de transdução relacionados com o PDGFR α só ocorram quando o cílio primário está presente (nas situações em que não há multiplicação celular ativa)¹⁷. Assim sendo, quando o ligante se liga ao recetor e estimula a reentrada em ciclo celular, ocorre também a desagregação do cílio e, desta forma, paragem da resposta à via de sinalização PDGFR α .

Via de sinalização Wnt

À semelhança das vias de sinalização atrás descritas, esta via regula a proliferação, a sobrevivência e a diferenciação celular^{17, 26, 27}. Consoante determinados fatores, a via *Wnt* pode ativar uma série de mecanismos efetores distintos que produzem resultados diferentes²⁷. A via de sinalização *Wnt* depende da ativação transcripcional de genes mediada pela β -catenina que interferem no ciclo celular, multiplicação e

diferenciação. Existem dois principais tipos de sinalização *Wnt*: a sinalização canónica e a não-canónica^{27, 28}. A via de sinalização canónica está associada à proliferação celular e a sua desregulação pode conduzir a cancro ou à formação de cistos renais; a via não-canónica forma os tecidos através do controlo da migração e da orientação celulares²⁷. Esta última foi inicialmente estudada na *Drosophila*, tendo sido denominada de via da Polaridade Celular Planar (PCP)²⁹.

Na via *Wnt* canónica, as moléculas *Wnt* solúveis ligam-se aos recetores *Frizzled*. A combinação das moléculas *Wnt*, dos recetores e da atividade de proteínas como a proteína *Disheveled* (Dvl) determina a cascata de sinalização específica que é ativada numa determinada situação. A Dvl reprime o complexo de destruição β -catenina composto por GSK3 β , APC e axina. A localização nuclear da Dvl resulta na acumulação de β -catenina e, conseqüentemente, na ativação da via *Wnt* canónica. Em contraste, quando a Dvl se localiza na membrana plasmática, a via não canónica/PCP é ativada¹⁷.

A via *Wnt* canónica tem uma grande importância no desenvolvimento renal inicial. Foi demonstrado que ratos deficientes em *Wnt4* desenvolviam agenesia renal, sugerindo que esta via de sinalização é responsável pela transição mesênquima-epitélio do mesênquima metanéfrico³⁰; outros fatores alterados, como o *Wnt9b*, demonstraram desalinhamento das células epiteliais tubulares ao longo do eixo do nefrónio, bem como a formação de cistos renais. A atividade da via de sinalização *Wnt* canónica diminui drasticamente com a progressão da diferenciação renal. Apesar disso, dados recentes sugerem que a atividade basal da via canónica contribui para a homeostasia e participa em processos de regeneração no contexto de lesão renal³¹.

Por outro lado, a ativação excessiva da via canónica associa-se à formação de cistos; ratos transgénicos, expressando uma β -catenina resistente à degradação, desenvolveram doença renal cística^{30, 31}.

Alguns estudos recentes põem em questão se a regulação da via *Wnt* é dependente do cílio primário enquanto organelo celular, ou se é o resultado da atividade de proteínas ciliares quer

dentro, quer fora do cílio. Estudos com mutantes *IFT88* (não expressam cílios primários) mostraram vias *Wnt*, canónica e não canónica preservadas, embora desreguladas²⁷.

CILIOPATIAS HUMANAS

DOENÇA RENAL POLIQUÍSTICA E A SUA RELAÇÃO COM O CÍLIO PRIMÁRIO

A doença renal poliquística constitui um grupo heterogéneo de patologias caracterizado por alterações na proliferação e diferenciação das células epiteliais do rim, resultando na formação de quistos preenchidos com fluido que afetam a estrutura e função renal e conduzem a doença renal em estágio terminal^{5, 32}.

A doença renal poliquística é dividida em duas principais formas de acordo com o padrão de hereditariedade e com a apresentação clínica.

A forma autossómica dominante é a mais frequente de doença poliquística hereditária, sendo causada por mutações nos genes *PKD1* e *PKD2* que codificam as proteínas policistina 1 (PC1) e policistina 2 (PC2), respetivamente^{5, 33}.

A doença renal poliquística autossómica dominante é uma patologia sistémica que tem como principal característica a cistogénese intrarrenal, mas pode estar associada a manifestações extrarrenais como a hipertensão, valvulopatias, aneurismas cerebrais e cistos no fígado e pâncreas^{34, 35}.

Normalmente, em adultos jovens, é visível um pequeno número de cistos através da ecografia; nos pacientes de meia-idade podem ser visualizados milhares de cistos associados a substituição do parênquima renal por tecido fibroso³⁵.

A outra variante da doença renal poliquística hereditária, a autossómica recessiva, geralmente manifesta-se precocemente na infância e é caracterizada por alterações renais (rins microcísticos hiperecogénicos aumentados) e hepáticas (fibrose congénita, hipertensão portal e doença de Caroli)³⁶. Esta doença é causada por mutações no gene *PKDHD1*, que codifica para as proteínas poliductina e fibrocistina^{33, 37}.

A variante autossómica recessiva foi durante

muito tempo considerada uma doença exclusiva da infância, diagnosticada geralmente no período neonatal³⁸. Com o rastreio de crianças e adultos para as mutações de *PKDHD1*, a doença poliquística autossómica recessiva emergiu como uma patologia com um amplo espectro de manifestações, incluindo o fenótipo com predomínio renal (no qual há pouco ou nenhum atingimento hepático) e o fenótipo com predomínio hepático (que é mais comum em adolescentes/adultos e apresenta manifestações renais ligeiras)³⁶.

As principais complicações da variante autossómica recessiva são a hipertensão portal e a angiocolite no contexto de doença de Caroli e levam frequentemente a transplante renal e/ou hepático³⁹.

A primeira ligação entre a patogenia da doença renal poliquística e a disfunção ciliar foi fornecida por estudos com o gene *lov-1* de *Caenorhabditis elegans*, homólogo de *PKD1*, localizado nos cílios primários dos neurónios deste nemátode⁴⁰. Os estudos com ratos *orpk* (nos quais uma mutação do gene *Tg737* resulta em doença poliquística renal bilateral e lesões hepáticas) constituíram o primeiro modelo da doença renal poliquística autossómica recessiva^{6, 7, 41}. Foi demonstrado que o gene *Tg737* tinha função semelhante ao gene *IFT88* de *Chlamydomonas*, codificando uma proteína localizada no corpo basal e necessária para a ciliogénese. Assim, foi verificado que os mutantes *Tg737/IFT88* apresentavam diminuição do comprimento dos cílios móveis e primários ou, na situação de ausência completa deste gene, gerava-se um fenótipo letal caracterizado por alterações do tubo neural e paragem do crescimento embrionário⁴².

De forma semelhante, os produtos proteicos de *PKHD1*, poliductina e fibrocistina, localizam-se no cílio primário e corpo ciliar e parecem ter um papel importante como mediadores da diferenciação das células dos dutos coletores⁵. Para além disso, foi demonstrado que ambas (poliductina e fibrocistina) interagem com a PC2 para regular a formação de túbulos renais⁴⁰.

A caracterização das proteínas alteradas na doença poliquística renal autossómica dominante apoia a teoria ciliar como a base da patogenia desta doença⁴³.

A PC1 consiste num recetor acoplado à proteína G, enquanto a PC2 é um canal iónico. Estas duas proteínas interagem entre si, formando um canal de Ca^{2+} que se localiza no cílio primário, nas células renais epiteliais^{43, 44}.

Na doença renal autossómica dominante, as PC1 e PC2 mutadas apresentam uma importância fulcral no processo fisiopatológico. O domínio extracelular de PC1 é sensibilizado por forças mecânicas, como o fluxo de fluido, alterando a sua conformação e ativando a PC2, o que conduz à entrada de Ca^{2+} ⁴⁴.

Durante o desenvolvimento embrionário, o eixo de simetria direita-esquerda do embrião é estabelecido através da atividade de um grupo de células ciliadas que geram um fluxo de fluido específico, denominado fluxo nodal. Este fluxo é transformado num sinal dependente do Ca^{2+} num processo dependente da PC2. A hipótese do fluxo faz a ligação entre a sensibilização causada pelo fluxo e a transdução de sinal dependente do cílio primário: o fluxo de fluido inibe a via *Wnt* canónica e estimula a via *Wnt* não-canónica (PCP), o que favorece a diferenciação celular em detrimento da proliferação, balanço que é perdido na cistogénese⁴⁴.

A PC2 interage não apenas com a PC1 mas também com TRPV4 e TRPC1⁵. A depleção de TRPV4 em modelos animais não conduz a doença poliquística renal, apesar de abolir a sinalização de Ca^{2+} induzida pelo fluxo nas células epiteliais renais. Isto sugere que a sensibilização mediada pelo fluxo de fluido não é suficiente para explicar a cistogénese, sendo também importantes fatores independentes do cílio primário ainda por esclarecer⁵.

NEFRONOPTISE

A nefronoftise é uma doença renal cística autossómica recessiva, correspondendo à causa genética mais comum de insuficiência renal terminal nas primeiras três décadas de vida^{45, 46}.

Em cerca de 30% dos casos, a nefronoftise resulta da mutação dos genes das nefrocistinas (*NPHP1-11 NPHP1L*), proteínas que são parte integrante do cílio primário⁴⁶.

Recentemente foram identificados outros genes responsáveis pelo desenvolvimento de

nefronoftise: o gene *SDCCAG8*, que está associado ao cancro do cólon e o gene *TTC21B*, codificador de uma proteína (*IFT139*) essencial para o transporte intraflagelar retrógrado^{47, 48}.

Apesar de a maioria dos genes causadores de nefronoftise estarem localizados no cílio primário, corpo basal/centrossoma, foi identificada uma mutação no gene X-prolilaminopeptidase 3 (*XPNPEP3* ou *NPHPL1*) cujo produto tem localização mitocondrial. Este gene, apesar de não estar atualmente identificado no cílio primário, influencia a função ciliar através da clivagem enzimática das proteínas ciliares⁴⁹.

Patogenia

As mutações das nefrocistinas

O gene *NPHP1* que codifica para a nefrocistina 1 foi o primeiro a ser identificado e é o responsável pela maioria dos casos conhecidos de nefronoftise (20-25%)⁴⁵.

A nefrocistina 1 é essencialmente expressa pelas células dos dutos coletores e interage com outras proteínas (nefrocistina 2/inversina, nefrocistina 3, nefrocistina 4 e joubertina), indicando que há um complexo funcional de nefrocistinas⁵⁰. Este complexo pode funcionar em múltiplos compartimentos intracelulares, incluindo o cílio, as junções aderentes célula-célula e as adesões focais. A nefrocistina 1 pode também ter um papel importante na manutenção do citoesqueleto, juntamente com as proteínas filaninas A e B, β -tubulina, tensina (ligante da actina) e a proteína tirosina quinase 2B⁴⁶.

As mutações do gene *NPHP2* são menos frequentes que as anteriores (1%) e estão associadas à nefronoftise infantil, caracterizada pela manifestação de insuficiência renal antes dos 5 anos de idade, com aumento das dimensões renais na ecografia. Podem ainda ocorrer anormalidades cardíacas (*situs inversus* e defeitos do septo ventricular)⁴⁶.

O gene *NPHP2* codifica a nefrocistina 2 ou inversina, uma proteína localizada no cílio primário e noutros locais subcelulares¹⁹. Inicialmente foi verificado que após a perda da inversina, por mutação do gene *NPHP2*, ocorria ativação sustentada da via de sinalização *Wnt* canónica, levando à proliferação celular e desorganização da divisão celular. Apesar disso,

CILIOPATIAS E DOENÇA RENAL

Artigo de revisão e apresentação de um caso clínico

estudos mais recentes não constatarem diferenças da via de sinalização canônica entre mutantes *NPHP2* e controles⁵¹.

As restantes mutações genéticas associadas à nefronoftise, mais raras que as anteriores, estão resumidas na tabela 2.

Classificação das nefrocistinas

Quanto à sua localização, as nefrocistinas podem dividir-se em, pelo menos, dois grupos. O grupo I (*NPHP1,4,8* e *NPHP5,6*) localiza-se na zona de transição e o grupo II (*NPHP2,3,9*) localizadas no compartimento *Inv* do cílio primário⁵².

Os genes das nefrocistinas 7 (*NPHP7/Glis2*), 10 (*NPHP10/SDCCAG8*) e 11 (*NPHP11/MKS3/TMEM67*) foram identificados como responsáveis pela nefronoftise, mas as relações entre os grupos de nefrocistinas I/II e as nefrocistinas 7-10-11 não foram ainda estabelecidas⁵³. Assim sendo, estas últimas são incluídas no grupo das nefrocistinas não-caracterizadas.

Nefrocistinas do grupo I

As nefrocistinas 1 (*NPHP1*), 4 (*NPHP4*) e 8 (*NPHP8*) estão localizadas, especificamente, na zona de transição do cílio primário⁵³. A nefrocistina 4 liga-se diretamente às nefrocistinas 1 e 8 para formar o complexo de nefrocistinas 1-4-8, no qual a nefrocistina 4 é responsável por fazer a ponte de interação entre as outras duas nefrocistinas nas células epiteliais renais. Apesar de as nefrocistinas 1 e 4 regularem a localização de componentes ciliares específicos, ainda não foi identificada a função concreta do complexo de nefrocistinas 1-4-8, sabendo-se contudo que o seu papel na ciliogénese não é importante⁵⁴.

A nefrocistina 5 liga-se diretamente à nefrocistina 6 para formar o complexo de nefrocistinas 5-6, não estando ainda estabelecida a sua significância funcional^{53, 55}. A depleção destas nefrocistinas leva a defeitos significativos na ciliogénese, o que corrobora o seu importante papel na formação do cílio. Estas nefrocistinas já foram encontradas na no corpo basal e na zona de transição do cílio, sendo por isso variável a sua localização^{53, 56}.

Locus	Gene	Cromossoma	Proteína	Frequência da mutação	Caraterísticas extrarrenais
NPHP1	NPHP1	2q13	Nefrocistina 1	23 %	SSL; SJ
NPHP2	INV	9q31	Inversina	1-2 %	SSL; FH; DSV; situs inversus
NPHP3	NPHP3	3q22.1	Nefrocistina 3	<1 %	SSL; FH; SMK; situs inversus
NPHP4	NPHP4	1p36.22	Nefrocistina 4	2-3 %	SSL
NPHP5	IQCB1	3q21.1	Nefrocistina 5	3-4 %	SSL
NPHP6	CEP290	12q21.32	Proteína Centrossômica 290	1 %	ACL; SSL; SJ; SMK; SBB
NPHP7	GLIS2	16q13.3	Gli similar 2	<0.5 %	
NPHP8	RPGRIP1L	16q12.2	RPGRIP1-like	0.5 %	SLS; JS; SMK
NPHP9	NEK8	17q11.1	NIMA related kinase 8	<0.5 %	LS; SBB
NPHP10	SDCCAG8	1q44	Antígeno do cancro do cólon 8 definido serologicamente	<0.5 %	JS; FH; SMK
NPHP11	TMEM67	8q22.1	Proteína transmembranar 67	<0.5 %	Cardiomiopatia; Convulsões
NPHP1	XPNEP3	22q13	Aminopeptidase X-proil 3	<0.5 %	
	TTC21B	2q24.3	Proteína do transporte intraflagelar	<1 %	JS; SMK; SBB; DTAJ

Tabela 2 – Genes mutados das nefrocistinas e as suas manifestações extrarrenais.

Legenda: SBB (Síndrome de Bardet-Biedl); FH (Fibrose Hepática); SMK (Síndrome de Meckel Gruber); SJ (Síndrome de Joubert); DTAJ (Distrofia Torácica Asfixiante de Jeune); ACL (Amaurose Congénita de Leber); SSL (Síndrome de Senior Loken); DSV (Defeito do Septo Ventricular)⁴⁶

Nefrocistinas do grupo II

Este grupo de nefrocistinas inclui a nefrocistina 2 (*NPHP2/Inv*), nefrocistina 3 (*NPHP3*) e a nefrocistina 9 (*NPHP9/Nek8*)⁵².

Estas proteínas localizam-se na parte proximal da haste ciliar, logo a seguir à zona de transição, que forma o compartimento *Inv*. Este compartimento molecular foi recentemente identificado, não tendo ainda uma estrutura bem esclarecida. O seu comprimento é de aproximadamente 2 µm e não é dependente do comprimento ciliar⁵⁶.

A perda de nefrocistina 2 altera a localização das nefrocistinas 3 e 9 no compartimento, indicando que a nefrocistina 2 funciona como uma âncora molecular para as outras nefrocistinas do mesmo compartimento^{56, 57}. Estudos de análise com fluorescência do gene *NPHP2/Inv* demonstraram que a nefrocistina 2 é uma molécula dinâmica no compartimento *Inv*, estando mais provavelmente associada uma função ativa do que estrutural no

cílio primário⁵⁸.

Mutações das nefrocistinas do grupo II causam não só a formação de cistos como também assimetria direita-esquerda⁵¹.

Manifestações clínicas e diagnóstico

De acordo com a idade de início das manifestações clínicas, a nefronoftise pode ser classificada em infantil, juvenil e adolescente com idades médias de 1, 13 e 19 anos respetivamente¹⁹.

Os sinais e sintomas de nefronoftise manifestam-se lentamente e são subtis. A história clínica pode revelar poliúria, polidipsia ou enurese secundária, iniciando-se normalmente por volta dos 6 anos de idade. Os sintomas gerais de insuficiência renal como fadiga, prurido, náuseas, vômitos, gastrite urémica, anemia e atraso de crescimento podem estar presentes⁴⁶. A história familiar de consanguinidade é um dado a favor de um modo de hereditariedade autossômico recessivo, tal como acontece na nefronoftise.

O exame físico pode não ter alterações significativas, à exceção da baixa estatura e da palidez muco-cutânea. Na análise de urina, pode ser constatado um defeito de concentração da urina (<400 mOsm/kg na urina matinal). Devem-se avaliar a função renal, hemograma completo, testes de função hepática (incluindo estudo da coagulação)⁴⁶.

Cerca de 10-15% dos indivíduos com nefronoftise demonstram manifestações extrarrenais, sendo a mais frequente a degeneração retiniana, por vezes associada ao Síndrome de Senior-Loken. Outras características e distúrbios associados são a aplasia do vérmis cerebelar (Síndrome de Joubert), fibrose hepática e apraxia oculomotora (Síndrome de Cogan), *situs inversus*, bronquiectasias, alterações osteoarticulares⁴⁶.

A ecografia renal geralmente evidencia rins com dimensões normais ou reduzidas, com aumento da ecogenicidade e fraca diferenciação corticomedular. Os cistos podem desenvolver-se de forma secundária, após a progressão da doença até ao estágio terminal de insuficiência renal e estão tipicamente localizados na região corticomedular; a fibrose hepática pode estar presente^{10, 59}.

A biópsia renal pode ser realizada na altura do diagnóstico se as dimensões renais não forem muito reduzidas. Na histologia, é visível o espessamento e desintegração da membrana basal tubular, atrofia tubular e fibrose tubulo-intersticial desproporcional ao grau de inflamação (figura 3)⁴⁶.

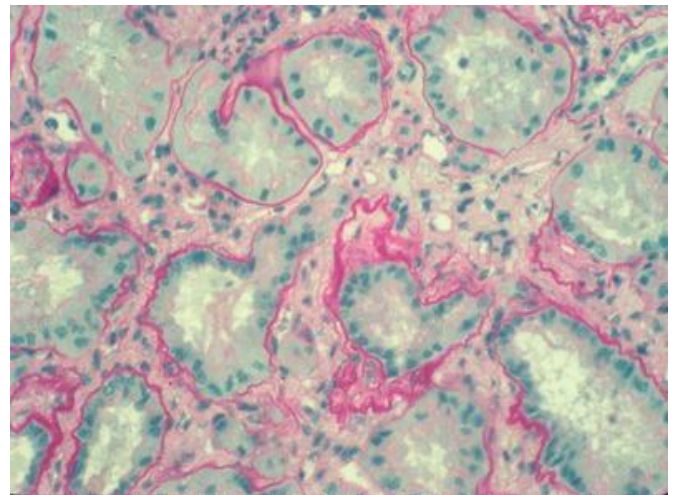


Figura 3- Aspeto histológico renal da nefronoftise.

Presença de fibrose intersticial difusa e várias alterações tubulares, nomeadamente colapso e espessamento da membrana basal tubular. Notar o aspeto laminado e enrugado de alguns segmentos de membrana basal (Microscopia ótica, ampliação de 360x)⁵⁹.

As características histológicas da forma infantil de nefronoftise diferem da forma juvenil, uma vez que a primeira combina características de nefronoftise (atrofia das células tubulares, cistos tubulares e fibrose intersticial) com características da doença renal poliquística (aumento das dimensões renais, cistos dispersos por todo o rim)^{60, 61}.

Atualmente, o método auxiliar que permite o diagnóstico definitivo é baseado no teste genético, obtido após aconselhamento genético e colheita de amostra de sangue^{19, 46}.

Tratamento da doença renal

Na atualidade, não há um tratamento curativo para a nefronoftise e as ciliopatias relacionadas⁶². A terapia com substituição renal, idealmente o transplante renal, deve ser considerada quando é atingida a insuficiência renal em estágio terminal. Foi demonstrado que na nefronoftise juvenil o enxerto mantém-se funcional durante mais

tempo e que a nefropatia crônica associada ao enxerto raramente se desenvolve em seguimentos prolongados⁶³. Com a melhor compreensão dos mecanismos patofisiológicos da nefronoftise, têm-se desenvolvido terapias mais conservadoras, grande parte delas testada apenas em modelos animais.

Como o desenvolvimento dos cistos renais foi associado à redução do cálcio celular e ao aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), foi verificado em modelos animais que o tratamento com calcimiméticos (R-568) impedia o aumento dos cistos e atrasava o desenvolvimento de fibrose renal⁶⁴. Outros fármacos que estão ainda em estudo mas que demonstram redução da cystogênese e a progressão da doença renal são os antagonistas dos recetores V2 da vasopressina, os inibidores do mTOR (alvo da rapamicina) e a roscovitina (inibidor da quinase dependente de ciclina)⁶⁵⁻⁶⁷.

SÍNDROME DE JOUBERT

A síndrome de *Joubert* (SJ) é uma ciliopatia maioritariamente autossômica recessiva que em 30% dos casos atinge o rim sob a forma de nefronoftise, mas que difere desta última por apresentar múltiplos defeitos neurológicos resultantes da hipoplasia do vérmis cerebelar^{68, 69}. Em certos casos, esta síndrome pode ter um modo de hereditariedade heterossômico recessivo (*JBTS10/OFD1*)¹⁰.

Patogenia

A SJ é geneticamente heterogênea, estando definidas treze mutações (*NPHP1*, *AHI1*, *CEP290*, *RPGRIP1L*, *MKS3/TMEM67*, *CC2D2A*, *ARL13B*, *INPP5E*, *TMEM216*, *OFD1*, *KIF7*, *TCTN1* e *TCTN2*) que ocorrem em 50% dos afetados⁷⁰.

A classificação da SJ tem evoluído concomitantemente à descoberta de novos genes causadores da doença. Atualmente distinguem-se seis tipos principais⁷¹.

A SJ pura caracteriza-se pela presença de hipotonia/ataxia, atraso do desenvolvimento e alterações do padrão respiratório, acompanhadas pelo “sinal do dente molar”. Neste subtipo não ocorrem alterações retinianas, renais ou

hepáticas^{72, 73}.

Na SJ com disfunção ocular os sinais neurológicos acompanham-se por distrofia da retina. Em 20% dos casos associa-se à mutação do gene *AHI1*^{74, 75}.

Na SJ com disfunção renal estão presentes os sinais neurológicos juntamente com nefronoftise juvenil e são mais comuns as mutações dos genes *NPHP1* e *RPGRIP1L*⁷⁶.

A SJ com disfunção oculo-renal combina as manifestações neurológicas, a nefronoftise e a distrofia retiniana. Em 50% dos casos ocorre mutação do gene *CEP290*⁷⁷.

A SJ com disfunção hepática caracteriza-se pela presença simultânea das alterações neurológicas e de fibrose hepática congénita, estando o gene *TMEM67* mutado em 70% dos casos⁷⁸.

Na SJ com defeitos oro-facio-digitais pode estar associada a língua bífida ou lobulada, polidactilia (normalmente mesaxial com metacarpos em Y), hamartoma hipotalâmico ou ausência congénita de hipófise. Este fenótipo foi associado à mutação *TMEM216*⁷¹.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A SJ clássica pode ser clinicamente reconhecida na infância, manifestando-se através de sintomas neurológicos como hipotonia, nistagmo, apraxia oculomotora, atraso do desenvolvimento e episódios de apneia e hiperpneia que são particularmente notáveis durante os primeiros meses de vida e que melhoram espontaneamente^{79, 80}. A apraxia oculomotora é uma das alterações mais frequentes e consiste na incapacidade de seguir objetos visualmente com movimentos compensatórios da cabeça, diminuição da capacidade discriminatória e cancelamento do reflexo vestibulo-coclear⁸¹.

A retinopatia é uma das manifestações mais frequentes na SJ e pode estar presente logo no início, ou ocorrer numa fase mais avançada da doença, dependendo da idade na altura do diagnóstico⁵⁹. O atingimento ocular da SJ pode variar de amaurose congénita a distrofia retiniana, caracterizada por uma evolução progressiva e visão variavelmente conservada⁸². A doença renal é uma complicação de cerca de

25% dos casos de SJ, apresentando-se na maioria dos casos sob a forma de nefronoftise, com as características atrás descritas⁵⁹. Alguns estudos demonstram que a lipocalina associada à gelatinase do neutrófilo (NGAL) poderá ser um excelente marcador de doença renal nos doentes com SJ⁶⁹.

Podem também ocorrer manifestações hepáticas, embora menos frequentes, geralmente sob a forma de fibrose hepática congénita^{83, 84}.

A nível esquelético, a polidactilia é a alteração mais comum, com uma frequência de 8-14%. A escoliose ligeira a moderada também pode ocorrer e correlaciona-se com o grau de hipotonia.

Outras condições menos frequentes na SJ, incluem as anomalias cardíacas congénitas, doença de *Hirschprung* e *situs inversus*^{85, 86}. Dada a grande variabilidade fenotípica entre as famílias afetadas, o diagnóstico clínico é difícil⁶⁸.

O diagnóstico da SJ é baseado em achados imagiológicos cranianos que são suficientes para confirmar ou excluí-lo. A TC e a RM evidenciam o “sinal do dente molar” que compreende a aplasia/hipoplasia do vérmis cerebelar, afundamento da fossa interpeduncular e alongamento, horizontalização e espessamento dos pedúnculos cerebelares superiores (figura 4)^{71, 81}.

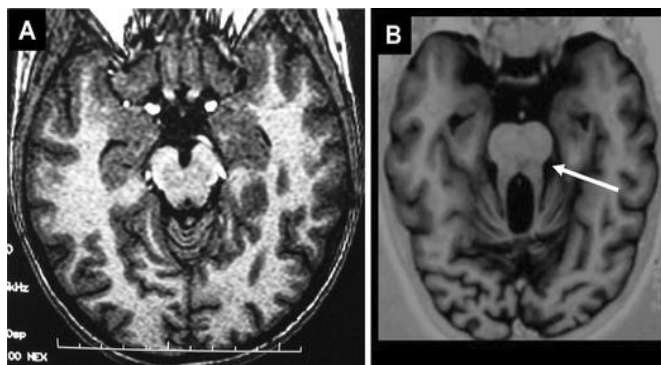


Figura 4- “Sinal do dente molar” numa imagem de ressonância magnética cerebral (RM).

RM cerebral ao nível dos pedúnculos cerebelares superiores de um indivíduo normal (A) e de um afetado (B), demonstrando um aumento da profundidade da fossa interpeduncular, estreitamento do mesencéfalo e espessamento dos pedúnculos cerebelares superiores, constituindo o “sinal do dente molar” (seta branca)⁵⁹.

Outras malformações cerebrais foram mais raramente descritas, como polimicrogiria

(múltiplos pequenos giros separados por sulcos espessos), que facilita o desenvolvimento de epilepsia secundária à displasia cortical^{68, 87}.

Tratamento da doença renal

O tratamento da doença renal relacionada à SJ é semelhante à descrita para a nefronoftise. A monitorização apertada é aconselhada, de modo a reconhecer precocemente o atraso do desenvolvimento ósseo ou sinais de insuficiência renal⁸⁸.

Devem também ser controlados os problemas respiratórios e de alimentação em relação direta com o padrão respiratório alterado ou hipotonia. Devem ser desenvolvidas estratégias de reabilitação que respondam às dificuldades cognitivo-comportamentais e às manifestações específicas, como o défice visual.

Numa fase inicial, logo após o nascimento, o prognóstico está relacionado com a extensão e severidade da desregulação respiratória e necessidade de ventilação mecânica. Como as alterações respiratórias resolvem espontaneamente nos primeiros meses de vida, o prognóstico fica dependente das complicações hepáticas e renais. Estas, quando não tratadas, são a principal causa de morte da SJ⁷¹.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é uma ciliopatia autossômica recessiva pouco comum que tem uma natureza pleiotrópica e, consequentemente, manifestações multissistémicas^{89, 90}.

Patogenia

A SBB é uma ciliopatia geneticamente heterogênea, caracterizada pela mutação de dezasseis genes (*BBS1-BBS16*). Os genes *BBS* codificam para proteínas com localização no cílio primário, corpo basal ou centróssoma e estão envolvidos na estrutura e função ciliares^{90, 91}.

As proteínas codificadas pelos genes *BBS* podem ser incluídas em dois grupos. O primeiro forma um complexo denominado BBSoma e está associado à ciliogénese, sendo constituído pelas proteínas *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*,

BBS8 e **BBS9**. O segundo grupo, constituído pelas proteínas **BBS6**, **BBS10** e **BBS12**, pertence à família das chaperonas e regula a ligação do BBSoma^{92, 93}.

As características clínicas comuns da SBB são justificadas pela cooperação funcional das diferentes proteínas mutadas a nível do cílio primário^{6, 94}. Apesar disso, a disfunção ciliar não justifica todas as alterações, nomeadamente a obesidade, uma vez que os adipócitos são desprovidos de cílios. A obesidade poderá advir da desregulação do sistema nervoso central, com alteração do controlo do peso corporal, por alterações nos neurónios ciliados. Uma origem periférica da obesidade é sugerida pela presença de cílios primários nos pré-adipócitos em diferenciação e pelo aumento da adipogénese de fibroblastos em cultura, provenientes de pacientes com SBB⁹⁵.

Manifestações clínicas

A SBB é definida clinicamente por seis principais características clínicas: degeneração retiniana, obesidade, distúrbios de aprendizagem, hipogonadismo, polidactilia e doença renal^{96, 97}.

Outras características são a surdez, anosmia, atraso do desenvolvimento, alterações do comportamento, diabetes, hipertensão e anormalidades ósseas, afetando as extremidades⁹⁸.

A polidactilia é o sinal mais óbvio de alteração do desenvolvimento, podendo ocorrer isolada ou associada a braquidactilia ou sindactilia^{89, 97}.

A obesidade é difusa e com distribuição não específica em crianças, desenvolvendo-se posteriormente em obesidade troncular⁹⁶.

O hipogonadismo foi observado em todos os pacientes do sexo masculino, caracterizada pela diminuição do comprimento do pénis, falha da descida dos testículos e/ou diminuição do volume testicular. A menarca de início tardio e ciclos menstruais irregulares são observados na maioria das doentes com SBB, contudo grande parte delas mantém a capacidade reprodutiva.

Os distúrbios da aprendizagem são um sintoma clássico da SBB que pode estar associado aos défices visuais e, em menos de 50% dos

doentes, ao atraso mental. Estes distúrbios de aprendizagem são ligeiros e associam-se frequentemente com atraso do desenvolvimento, perturbações da fala e do comportamento⁹⁹.

O diagnóstico pode ser feito no nascimento ou *in utero* com a polidactilia ou a hiperecogenicidade renal.

Contudo, devido à inconstância destas duas características e o início tardio de outros sintomas, o diagnóstico é habitualmente feito mais tarde, durante a infância⁸⁹.

Normalmente considera-se o diagnóstico de SBB quando estão presentes quatro critérios major ou três critérios major e dois minor (tabela 3)¹⁰⁰.

Para o diagnóstico é necessária a realização de eletrorretinograma, ecografia renal, cintilografia renal com DMSA/DPTA, eletrocardiograma e ecocardiograma⁸⁹.

Quando o diagnóstico é clinicamente confirmado, pode ser proposto o teste molecular, tendo em conta a frequência da mutação, origem étnica e consanguinidade, para providenciar um diagnóstico pré-natal para uma gravidez futura.

Critérios Major	Critérios Minor
Distrofia retiniana	Alterações do discurso
Polidactilia pós-axial	Atraso do desenvolvimento
Obesidade troncular	Problemas do comportamento
Distúrbios de aprendizagem	Ataxia/fraca coordenação/desequilíbrio
Hipogonadismo e falha da descida dos testículos no homem; ciclos menstruais irregulares na mulher	Outras anomalias oculares (estrabismo, cataratas, astigmatismo, atrofia ótica, edema da mácula e daltonismo)
Anomalias renais	Anosmia
	Caraterísticas faciais
	Anomalias dentárias
	Perda de audição
	Braquidactilia, sindactilia
	Doença cardíaca congénita (fibrose aórtica, canal arterial patente, cardiomiopatia); hipertrofia ventricular esquerda
	<i>Situs inversus</i>
	Fibrose hepática
	Poliúria/Polidipsia
	<i>Diabetes mellitus</i>
	Síndrome de Hirschsprung

Tabela 3- Critérios de diagnóstico da Síndrome de Bardet - Biedl⁸⁹

Atingimento renal

O envolvimento renal é bastante variável, mas frequentemente assintomático. Apesar disso, é

uma das principais características da doença, acarreta morbidade em 40% dos doentes e é a principal causa de mortalidade associada à SBB¹⁰¹.

Frequentemente, os sintomas são pouco específicos e só detetáveis em estádios avançados de insuficiência renal¹⁰².

A poliúria e polidipsia estão associadas a um defeito de concentração urinária dependente da vasopressina, sendo o sintoma clínico mais precoce detetado na infância.

Menos frequentemente, podem ocorrer acidose tubular renal, proteinúria tubular e glicosúria intermitente.

A insuficiência renal crónica em estágio terminal pode ser a primeira manifestação do atingimento deste órgão¹⁰³.

A hipertensão pode ser observada inicialmente no decurso da doença, estando presente em 30-50% dos doentes aos 30 anos de idade.

A SBB apresenta defeitos estruturais constantes verificados na imagiologia renal, nomeadamente a presença de rins de dimensões reduzidas com contorno normal ou irregular, espessura do parênquima reduzida, distorção calicial, cistos medulares que podem comunicar com o sistema calicial dilatado e a presença ocasional de cistos corticais. Um aspeto patognomónico da SBB, que pode aparecer após o terceiro mês de vida, é a presença de medula hiperecogénica, com a inversão da diferenciação corticomedular¹⁰³.

Os dados da anatomia patológica são pouco específicos. Podem ser verificadas lesões tubulointersticiais associadas ou não a cistos ou displasia tubular. Menos frequentemente, ocorrem lesões glomerulares, hiperplasia mesangial e glomerulosclerose segmentar focal⁸⁹.

Tratamento da doença renal

A abordagem terapêutica da SBB é de suporte e baseia-se na extensão da doença.



Figura 5- Secção histológica de um rim pertencente a um feto com 22 semanas de gestação com a forma antenatal de SBB.

Rim cístico, com volume aumentado, preservação da forma e organização corticomedular. O tamanho dos cistos aumenta do córtex para a medula (Tricrómio verde claro; ampliação inicial 5x)⁸⁹

A severidade da doença é calculada de acordo com (1) alterações visuais manifestadas nos exames fundoscópicos; (2) exame da genitália em ambos os sexos; (3) avaliação da obesidade pelo cálculo do índice de massa corporal; (4) função renal e alterações ecográficas renais; (5) alterações cardíacas patentes no eletrocardiograma e ecocardiograma; (6) exame neurológico, incluindo a (7) avaliação da função auditiva; (8) função endócrina, incluindo a tiroide, hipófise e tolerância à glicose¹⁰⁴.

A terapia pode ser conservadora ou cirúrgica. Não existe terapia para as alterações visuais; a obesidade pode ser controlada com alteração dos hábitos de vida; a terapia da fala pode ser importante na abordagem das dificuldades de aprendizagem e alterações do discurso¹⁰⁴.

As alterações gonadais podem ser corrigidas com cirurgia.

À semelhança das ciliopatias atrás descritas, a insuficiência renal é tratada com hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal^{105, 106}. A diálise peritoneal é geralmente substituída pela hemodiálise a curto prazo, devido às frequentes infeções e envolvimento hepático associados à primeira¹⁰⁶. A SBB é uma indicação rara de transplante renal.

CASO CLÍNICO

M.F.A.S., 55 anos, sexo feminino, caucasiana, natural e residente em Viseu, casada, empregada doméstica reformada.

A SBB foi diagnosticada há aproximadamente 20 anos, estando presentes critérios major e minor suficientes (obesidade, insuficiência renal crónica retinite pigmentar, irregularidades menstruais, sindactilia, diabetes mellitus, hipertrofia do ventrículo esquerdo).

Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há aproximadamente 20 anos, insulino-tratada há 10 anos e associada a mau controlo metabólico.

Construção de fístula arteriovenosa umeral esquerda há 9 anos e início da hemodiálise há 8 anos. Durante o período dialítico, foi submetida a cirurgia ocular devido a cataratas. Concomitantemente, a realização de um ecocardiograma permitiu a deteção duma ligeira hipertrofia ventricular esquerda, sem derrame pericárdico.

Realizou transplante renal de dador cadáver há 3 anos, apresentando diurese imediata e recuperação da função renal, com ecografia (figura 6), eco-Doppler (figura 7) e cintigrafia do enxerto normais. A medicação imunossupressora atual é prednisolona, micofenolato de mofetil e tacrolimus.

Diminuição importante da acuidade visual desde há 3 anos, com episódios diários transitórios (1-2 vezes/dia) de perda da visão com duração de 3 minutos, sem diplopia, dor ou olho vermelho.

Nos últimos dados laboratoriais, função renal normal (creatinina=0.79 mg/dl; ureia=52 mg/dl); hiperglicemia (352 mg/dl); hemoglobina A1c =12.2%; glicosúria=1000 mg/dl e corpos cetónicos na urina=15 mg/dl.

Relativamente à história familiar (figura 8), observa-se consanguinidade dos progenitores (primos diretos). A doente informou que os primos paternos (IV6) teriam fenótipo semelhante ao seu.

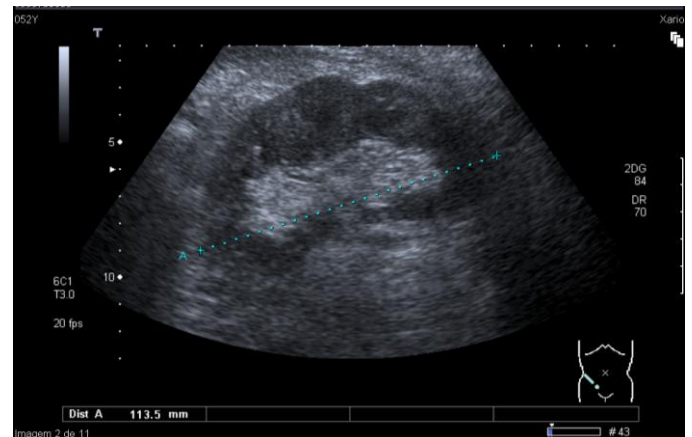


Figura 6- Ecografia do rim transplantado do caso em discussão.

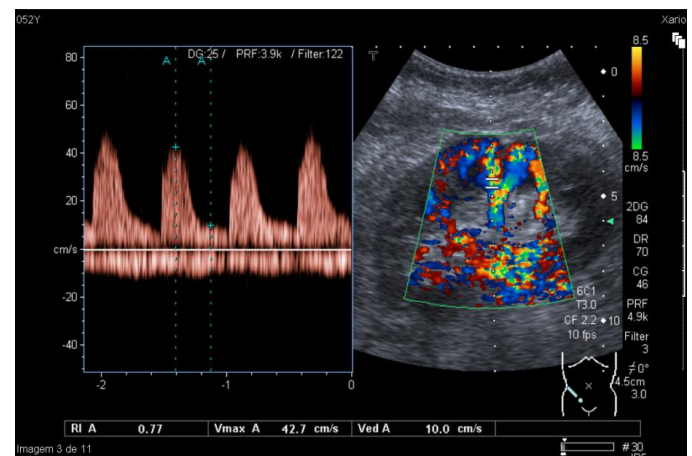


Figura 7- Eco-Doppler do rim transplantado revelando boa perfusão do enxerto.

CILIOPATIAS E DOENÇA RENAL

Artigo de revisão e apresentação de um caso clínico

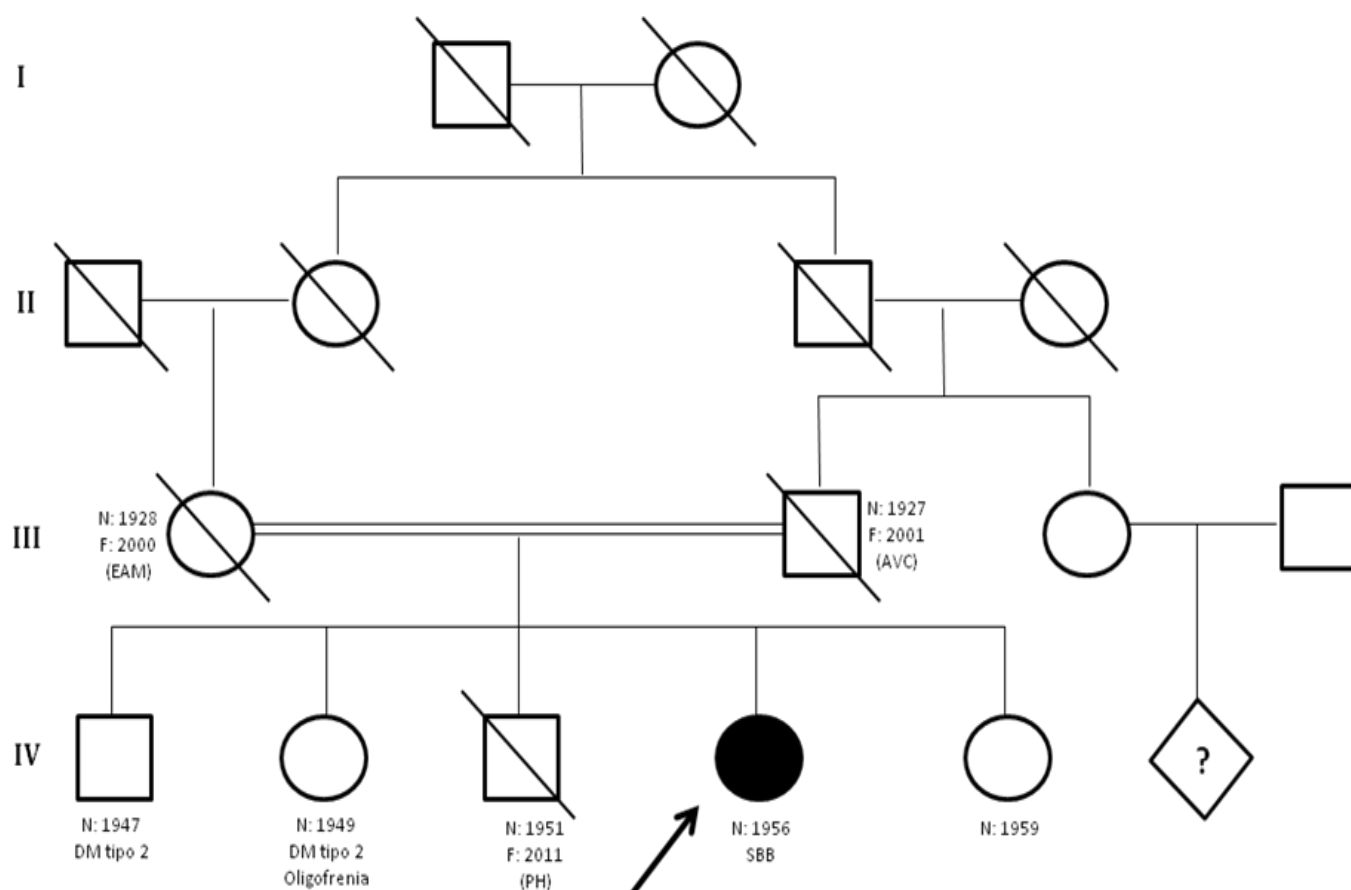


Figura 8- Pedigree representativo do caso em discussão.

Legenda: EAM (Enfarte Agudo do Miocárdio); AVC (Acidente Vascular Cerebral); DM (Diabetes mellitus); PH (Patologia hepática); SBB (Síndrome de Bardet-Biedl)

CONCLUSÃO

As ciliopatias constituem uma designação relativamente recente para um grupo de patologias que se caracterizam pela disfunção do cílio primário.

Os cílios primários são estruturas ubiquitárias que se podem manifestar através de uma grande variedade de patologias, sendo a cystogênese uma manifestação renal clássica.

As três ciliopatias desenvolvidas, nomeadamente a nefronoftise, síndrome de Joubert e Síndrome de Bardet-Biedl, são autossômicas recessivas e têm como principal manifestação renal os pequenos cistos, que causam destruição do parênquima renal funcionante e conduzem à insuficiência renal terminal, necessitando de tratamento de substituição renal, como a diálise ou o transplante.

Relativamente a cada ciliopatia em particular, a nefronoftise destaca-se por ser a principal causa genética de insuficiência renal antes da terceira década de vida; a síndrome de Joubert, por apresentar várias alterações do sistema nervoso central; a síndrome de Bardet-Biedl, por estar frequentemente associada à obesidade. Também existe semelhança entre as manifestações extrarrenais das ciliopatias desenvolvidas.

A compreensão da fisiologia ciliar, no que diz respeito aos mecanismos de transdução de sinal e à interação das várias proteínas ciliares, permite a verificação da similitude de manifestações entre diferentes patologias cujo mecanismo fisiopatológico consiste na alteração destas estruturas microscópicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaghloul NA, Brugmann SA. The emerging face of primary cilia. *Genesis*. 2011;49(4):231-46.
2. Lee JE, Gleeson JG. A systems-biology approach to understanding the ciliopathy disorders. *Genome Med*. 2011;3(9):59.
3. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1039-56.
4. Pazour GJ, Dickert BL, Vucica Y, Seeley ES, Rosenbaum JL, Witman GB, et al. Chlamydomonas IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene *tg737*, are required for assembly of cilia and flagella. *J Cell Biol*. 2000;151(3):709-18.
5. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenic mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1181-95.
6. Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell*. 2009;137(1):32-45.
7. Christensen ST, Pedersen SF, Satir P, Veland IR, Schneider L. The primary cilium coordinates signaling pathways in cell cycle control and migration during development and tissue repair. *Curr Top Dev Biol*. 2008;85:261-301.
8. Christensen ST, Clement CA, Satir P, Pedersen LB. Primary cilia and coordination of receptor tyrosine kinase (RTK) signalling. *J Pathol*. 2012;226(2):172-84.
9. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(4):263-80.
10. Bergmann C. Educational paper : Ciliopathies. *Eur J Pediatr*. 2011.
11. Rodat-Despoix L, Delmas P. Ciliar functions in the nephron. *Pflugers Arch*. 2009;458(1):179-87.
12. Ruat M, Roudaut H, Ferent J, Traiffort E. Hedgehog trafficking, cilia and brain functions. *Differentiation*. 2011.
13. Ishikawa H, Thompson J, Yates JR, Marshall WF. Proteomic Analysis of Mammalian Primary Cilia. *Curr Biol*. 2012.
14. Hoey DA, Downs ME, Jacobs CR. The mechanics of the primary cilium: An intricate structure with complex function. *J Biomech*. 2011.
15. Drummond IA. Cilia functions in development. *Curr Opin Cell Biol*. 2012.
16. Chih B, Liu P, Chinn Y, Chalouni C, Komuves LG, Hass PE, et al. A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nat Cell Biol*. 2012;14(1):61-72.
17. Irigoín F, Badano JL. Keeping the balance between proliferation and differentiation: the primary cilium. *Curr Genomics*. 2011;12(4):285-97.
18. Debec A, Sullivan W, Bettencourt-Dias M. Centrioles: active players or passengers during mitosis? *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(13):2173-94.
19. Hurd TW, Hildebrandt F. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. *Nephron Exp Nephrol*. 2011;118(1):e9-14.
20. Berbari NF, O'Connor AK, Haycraft CJ, Yoder BK. The primary cilium as a complex signaling center. *Curr Biol*. 2009;19(13):R526-35. Epub 2009/07/16.
21. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1533-43.
22. Roy S. Cilia and Hedgehog: when and how was their marriage solemnized? *Differentiation*. 2012;83(2):S43-8.
23. van Reeuwijk J, Arts HH, Roepman R. Scrutinizing ciliopathies by unraveling ciliary interaction networks. *Hum Mol Genet*. 2011;20(R2):R149-57.
24. Schneider L, Cammer M, Lehman J, Nielsen SK, Guerra CF, Veland IR, et al. Directional cell migration and chemotaxis in wound healing response to PDGF-AA are coordinated by the primary cilium in fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2010;25(2-3):279-92.
25. Hoch RV, Soriano P. Roles of PDGF in animal development. *Development*. 2003;130(20):4769-84.
26. Burcklé C, Gaudé HM, Vesque C, Silbermann F, Salomon R, Jeanpierre C, et al. Control of the Wnt pathways by nephrocystin-4 is required for morphogenesis of the zebrafish pronephros. *Hum Mol Genet*. 2011;20(13):2611-27.
27. Lienkamp S, Ganner A, Walz G. Inversin, Wnt signaling and primary cilia. *Differentiation*. 2012;83(2):S49-55.
28. Benzing T, Simons M, Walz G. Wnt signaling in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1389-98.
29. Jenny A. Planar cell polarity signaling in the *Drosophila* eye. *Curr Top Dev Biol*. 2010;93:189-227.
30. Karner CM, Chirumamilla R, Aoki S, Igarashi P, Wallingford JB, Carroll TJ. Wnt9b signaling regulates planar cell polarity and kidney tubule morphogenesis. *Nat Genet*. 2009;41(7):793-9.
31. Lancaster MA, Gopal DJ, Kim J, Saleem SN, Silhavy JL, Louie CM, et al. Defective Wnt-dependent cerebellar midline fusion in a mouse model of Joubert syndrome. *Nat Med*. 2011;17(6):726-31.
32. Lee K, Battini L, Gusella GL. Cilium, centrosome and cell cycle regulation in polycystic

- kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(10):1263-71.
33. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*. 2009;76(2):149-68.
34. Happé H, de Heer E, Peters DJ. Polycystic kidney disease: the complexity of planar cell polarity and signaling during tissue regeneration and cyst formation. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(10):1249-55.
35. Vujic M, Heyer CM, Ars E, Hopp K, Markoff A, Orndal C, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1097-102.
36. Chapal M, Debout A, Dufay A, Salomon R, Roussey G, Burtsey S, et al. Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011.
37. Israeli S, Amsler K, Zheleznova N, Wilson PD. Abnormalities in focal adhesion complex formation, regulation, and function in human autosomal recessive polycystic kidney disease epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(4):C831-46.
38. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(1):1-21.
39. Kivelä JM, Räisänen-Sokolowski A, Pakarinen MP, Mäkisalo H, Jalanko H, Holmberg C, et al. Long-term renal function in children after liver transplantation. *Transplantation*. 2011;91(1):115-20.
40. Pedersen LB, Veland IR, Schröder JM, Christensen ST. Assembly of primary cilia. *Dev Dyn*. 2008;237(8):1993-2006.
41. Murcia NS, Richards WG, Yoder BK, Mucenski ML, Dunlap JR, Woychik RP. The Oak Ridge Polycystic Kidney (orp) disease gene is required for left-right axis determination. *Development*. 2000;127(11):2347-55.
42. Pedersen LB, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling. *Curr Top Dev Biol*. 2008;85:23-61.
43. Kim I, Fu Y, Hui K, Moeckel G, Mai W, Li C, et al. Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin-2 expression and function. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):455-68.
44. Zhou J. Polycystins and primary cilia: primers for cell cycle progression. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:83-113.
45. Simms RJ, Hynes AM, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis: a genetically diverse ciliopathy. *Int J Nephrol*. 2011;2011:527137.
46. Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):181-94.
47. Otto EA, Hurd TW, Airik R, Chaki M, Zhou W, Stoetzel C, et al. Candidate exome capture identifies mutation of SDCCAG8 as the cause of a retinal-renal ciliopathy. *Nat Genet*. 2010;42(10):840-50.
48. Davis EE, Zhang Q, Liu Q, Diplas BH, Davey LM, Hartley J, et al. TTC21B contributes both causal and modifying alleles across the ciliopathy spectrum. *Nat Genet*. 2011;43(3):189-96.
49. O'Toole JF, Liu Y, Davis EE, Westlake CJ, Attanasio M, Otto EA, et al. Individuals with mutations in XPNPEP3, which encodes a mitochondrial protein, develop a nephronophthisis-like nephropathy. *J Clin Invest*. 2010;120(3):791-802.
50. Eley L, Gabrielides C, Adams M, Johnson CA, Hildebrandt F, Sayer JA. Joubertin localizes to collecting ducts and interacts with nephrocystin-1. *Kidney Int*. 2008;74(9):1139-49.
51. Sugiyama N, Tsukiyama T, Yamaguchi TP, Yokoyama T. The canonical Wnt signaling pathway is not involved in renal cyst development in the kidneys of inv mutant mice. *Kidney Int*. 2011;79(9):957-65.
52. Shiba D, Yokoyama T. The ciliary transitional zone and nephrocystins. *Differentiation*. 2012;83(2):S91-6.
53. Sang L, Miller JJ, Corbit KC, Giles RH, Brauer MJ, Otto EA, et al. Mapping the NPHP-JBTS-MKS protein network reveals ciliopathy disease genes and pathways. *Cell*. 2011;145(4):513-28.
54. Liebau MC, Höpker K, Müller RU, Schmedding I, Zank S, Schairer B, et al. Nephrocystin-4 regulates Pyk2-induced tyrosine phosphorylation of nephrocystin-1 to control targeting to monocilia. *J Biol Chem*. 2011;286(16):14237-45.
55. Craige B, Tsao CC, Diener DR, Hou Y, Lehtreck KF, Rosenbaum JL, et al. CEP290 tethers flagellar transition zone microtubules to the membrane and regulates flagellar protein content. *J Cell Biol*. 2010;190(5):927-40.
56. Shiba D, Manning DK, Koga H, Beier DR, Yokoyama T. Inv acts as a molecular anchor for Nphp3 and Nek8 in the proximal segment of primary cilia. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2010;67(2):112-9.
57. Bergmann C, Fliegauf M, Brückle NO, Frank V, Olbrich H, Kirschner J, et al. Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2008;82(4):959-70.
58. Shiba D, Yamaoka Y, Hagiwara H, Takamatsu T, Hamada H, Yokoyama T. Localization of Inv in a distinctive intraciliary compartment requires the C-terminal ninein-homolog-containing region. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 1):44-54.

59. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(12):2333-44.
60. Waldherr R, Lennert T, Weber HP, Födisch HJ, Schärer K. The nephronophthisis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;394(3):235-54.
61. Zollinger HU, Mihatsch MJ, Edefonti A, Gaboardi F, Imbasciati E, Lennert T. Nephronophthisis (medullary cystic disease of the kidney). A study using electron microscopy, immunofluorescence, and a review of the morphological findings. *Helv Paediatr Acta*. 1980;35(6):509-30.
62. Benzing T, Schermer B. Clinical spectrum and pathogenesis of nephronophthisis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012.
63. Tayfur AC, Besbas N, Bilginer Y, Ozaltin F, Duzova A, Bakkaloglu M, et al. Follow-up of patients with juvenile nephronophthisis after renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc*. 2011;43(3):847-9.
64. Chen NX, Moe SM, Eggleston-Gulyas T, Chen X, Hoffmeyer WD, Bacallao RL, et al. Calcimimetics inhibit renal pathology in rodent nephronophthisis. *Kidney Int*. 2011;80(6):612-9.
65. Gattone VH, Sinderson RM, Hornberger TA, Robling AG. Late progression of renal pathology and cyst enlargement is reduced by rapamycin in a mouse model of nephronophthisis. *Kidney Int*. 2009;76(2):178-82.
66. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2008;28(3):306-17.
67. Krishnan R, Eley L, Sayer JA. Urinary concentration defects and mechanisms underlying nephronophthisis. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(3):152-62.
68. Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):793-8.
69. Lacquaniti A, Chirico V, Donato V, Briuglia S, Cernaro V, Gallizzi R, et al. NGAL as an Early Biomarker of Kidney Disease in Joubert Syndrome: Three Brothers Compared. *Ren Fail*. 2012;34(4):495-8.
70. Juric-Sekhar G, Adkins J, Doherty D, Hevner RF. Joubert syndrome: brain and spinal cord malformations in genotyped cases and implications for neurodevelopmental functions of primary cilia. *Acta neuropathologica*. 2012;123(5):695-709. Epub 2012/02/15.
71. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:20. Epub 2010/07/10.
72. Valente EM, Logan CV, Mougou-Zerelli S, Lee JH, Silhavy JL, Brancati F, et al. Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes. *Nat Genet*. 2010;42(7):619-25.
73. Edvardson S, Shaag A, Zenvirt S, Erlich Y, Hannon GJ, Shanske AL, et al. Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a TMEM216 mutation. *Am J Hum Genet*. 2010;86(1):93-7.
74. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, et al. Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet*. 2004;75(6):979-87.
75. Valente EM, Brancati F, Silhavy JL, Castori M, Marsh SE, Barrano G, et al. AHI1 gene mutations cause specific forms of Joubert syndrome-related disorders. *Ann Neurol*. 2006;59(3):527-34.
76. Delous M, Baala L, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Tory K, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet*. 2007;39(7):875-81.
77. Ware SM, Aygun MG, Hildebrandt F. Spectrum of clinical diseases caused by disorders of primary cilia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):444-50.
78. Iannicelli M, Brancati F, Mougou-Zerelli S, Mazzotta A, Thomas S, Elkhartoufi N, et al. Novel TMEM67 mutations and genotype-phenotype correlates in meckelin-related ciliopathies. *Human mutation*. 2010;31(5):E1319-31. Epub 2010/03/17.
79. Poretti A, Dietrich Alber F, Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM, Boltshauser E. Normal cognitive functions in joubert syndrome. *Neuropediatrics*. 2009;40(6):287-90. Epub 2010/05/07.
80. Weiss AH, Doherty D, Parisi M, Shaw D, Glass I, Phillips JO. Eye movement abnormalities in Joubert syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(10):4669-77. Epub 2009/05/16.
81. Khan AO, Oystreck DT, Seidahmed MZ, AIDrees A, Elmalik SA, Alorainy IA, et al. Ophthalmic features of Joubert syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2286-9. Epub 2008/12/02.
82. Sturm V, Leiba H, Menke MN, Valente EM, Poretti A, Landau K, et al. Ophthalmological findings in Joubert syndrome. *Eye (Lond)*. 2010;24(2):222-5. Epub 2009/05/23.
83. Yi YH, Li G, Lu ZL, Zhou JS, Yao ZW, Wang PF, et al. [Report of a case with Joubert syndrome and literature review]. *Zhonghua er ke za zhi*

Chinese journal of pediatrics. 2011;49(12):939-42. Epub 2012/02/18.

84. Brancati F, Iannicelli M, Travaglini L, Mazzotta A, Bertini E, Boltshauser E, et al. MKS3/TMEM67 mutations are a major cause of COACH Syndrome, a Joubert Syndrome related disorder with liver involvement. *Human mutation*. 2009;30(2):E432-42. Epub 2008/12/06.

85. Aydinöz S, Ersen A, Karademir F, Suleymanoglu S, Ozkaya H, Gocmen I. A case of cerebello-oculo-renal syndrome with situs inversus totalis: a new phenotype. *Journal of child neurology*. 2007;22(2):204-7. Epub 2007/07/11.

86. Ozyurek H, Kayacik OE, Gungor O, Karagoz F. Rare association of Hirschsprung's disease and Joubert syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):475-7. Epub 2007/05/23.

87. Singh J, Gathwala G, Agarwal S, Monika, Vaswani ND. Joubert syndrome: a case report. *Journal of the Indian Medical Association*. 2011;109(5):348-9. Epub 2011/12/23.

88. Yokoyama T. [Renal cystic diseases as a ciliopathy]. *Nihon Rinsho*. 2011;69(8):1495-503.

89. Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):7-15. Epub 2011/01/20.

90. Zaghloul NA, Katsanis N. Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest*. 2009;119(3):428-37. Epub 2009/03/03.

91. Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(4):281-95. Epub 2009/10/31.

92. Jin H, Nachury MV. The BBSome. *Curr Biol*. 2009;19(12):R472-3. Epub 2009/06/25.

93. Billingsley G, Bin J, Fieggen KJ, Duncan JL, Gerth C, Ogata K, et al. Mutations in chaperonin-like BBS genes are a major contributor to disease development in a multiethnic Bardet-Biedl syndrome patient population. *Journal of medical genetics*. 2010;47(7):453-63. Epub 2010/05/18.

94. Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nature reviews Genetics*. 2010;11(5):331-44. Epub 2010/04/17.

95. Marion V, Stoetzel C, Schlicht D, Messaddeq N, Koch M, Flori E, et al. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(6):1820-5. Epub 2009/02/05.

96. Rooryck C, Lacombe D. [Bardet-Biedl syndrome]. *Annales d'endocrinologie*.

2008;69(6):463-71. Epub 2008/11/21. Le syndrome de Bardet-Biedl.

97. Abu Safieh L, Aldahmesh MA, Shamseldin H, Hashem M, Shaheen R, Alkuraya H, et al. Clinical and molecular characterisation of Bardet-Biedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. *Journal of medical genetics*. 2010;47(4):236-41. Epub 2009/10/28.

98. Iannaccone A, Mykytyn K, Persico AM, Searby CC, Baldi A, Jablonski MM, et al. Clinical evidence of decreased olfaction in Bardet-Biedl syndrome caused by a deletion in the BBS4 gene. *American journal of medical genetics Part A*. 2005;132(4):343-6. Epub 2005/01/18.

99. Hjortshøj TD, Gronskov K, Philp AR, Nishimura DY, Riise R, Sheffield VC, et al. Bardet-Biedl syndrome in Denmark--report of 13 novel sequence variations in six genes. *Human mutation*. 2010;31(4):429-36. Epub 2010/02/02.

100. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *Journal of medical genetics*. 1999;36(6):437-46. Epub 2000/06/30.

101. Imhoff O, Marion V, Stoetzel C, Durand M, Holder M, Sigaudy S, et al. Bardet-Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(1):22-9. Epub 2010/09/30.

102. Ansari MR, Junejo AM. Bardet-Biedl syndrome presenting with end stage renal failure. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2006;16(7):487-8. Epub 2006/07/11.

103. Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(7):926-36. Epub 2007/03/16.

104. Sowjanya B, Sreenivasulu U, Naidu JN, Sivaranjani N. End stage renal disease, differential diagnosis, a rare genetic disorder: bardet-biedl syndrome: case report and review. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2011;26(2):214-6. Epub 2012/04/03.

105. Hooda AK, Karan SC, Bishnoi JS, Nandwani A, Sinha T. Renal transplant in a child with Bardet-Biedl syndrome: A rare cause of end-stage renal disease. *Indian journal of nephrology*. 2009;19(3):112-4. Epub 2010/05/04.

106. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(4):296-306. Epub 2009/10/31.

LISTA DE ABREVIATURAS

AC: Axonema Ciliar
ACL: Amaurose Congénita de Leber
AMPc: Adenosina 3', 5'- monofosfato cíclico
AVC: Acidente Vascular Cerebral
CB: Corpo Basal
CC: Colar Ciliar
CE: Conetor estriado
Ce: Centríolos)
DL: Densidade de Ligação
DM: Diabetes mellitus
DMi: Dupla de Microtúbulos
DRCM2: Doença Renal Cística Medular tipo 2
DRGC: Doença Renal Glomerulocística
DSV: Defeito do Septo Ventricular
DTAJ: Distrofia Torácica Asfixiante de Jeune
EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio
FA: Folhetos Alares
FH: Fibrose Hepática
GLiA: Proteína Gli ativada
GLiR: Proteína Gli repressora
Hh: Hedgehog
MC: Membrana Ciliar
MT: Microtúbulos
MP: Membrana Plasmática
NHJF: Neuropatia Hiperuricémica Juvenil Familiar
NPHP: gene da nefrocistina
PB: Pés Basais
PC1: Policistina 1
PC2: Policistina 2
PCP: Polaridade Celular Planar
PDGF: *Platelet-derived Growth Factor* (Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas)
PH: Patologia hepática
PIP: Proteína Interprotofilamento
PKA: Proteína Cinase A
RE: Radícula estriada
TrM: Tripleto de Microtúbulos
SBB: Síndrome de Bardet-Biedl
SEPT2: Septina 2
SJ: Síndrome de Joubert
SMK: Síndrome de Meckel Gruber
Smo: Proteína Smoothened

SSL: Síndrome de Senior Loken
Sufu: Fator de ligação *Supressor of Fused*
XPNPEP3: X-prolilaminopeptidase 3